



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO: *Evaluación de lenalidomida en el
tratamiento de diferentes enfermedades hematológicas*

Autor: Maté Durán, Julia; Muñoz Bonilla, Esther María

D.N.I.: 50237899B; 08892587M

Tutor: Sanmartín Fenollera, Patricia

Convocatoria: Junio de 2015

RESUMEN

Objetivo: la lenalidomida (LDM) es un medicamento de uso hospitalario empleado en diversas patologías hematológicas. El objetivo de este trabajo fue realizar un estudio de utilización del fármaco en pacientes oncohematológicos que hayan recibido al menos una dosis en nuestro hospital.

Material y métodos: el tipo de estudio elegido fue de tipo observacional retrospectivo. Se incluyeron a aquellos pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de LDM, sin restringir la fecha de inicio y hasta fecha de recogida de datos. Se emplearon los programas Selene® y Farmatools® garantizando la confidencialidad para la recogida de datos e IBM SPSS Statistics 20® para su tratamiento estadístico.

Resultados y discusión: participaron un total de 43 pacientes de mieloma múltiple (MM) –la mayoría- y síndromes mielodisplásicos (SMD), de edad avanzada y mayoritariamente mujeres, en un periodo de 2007 a 2015. Todos habían recibido tratamientos previos. Se empleó LDM a dosis entre 5 y 25 mg al día en ciclos de 21 días, en monoterapia o combinada. Respecto a MM, se evaluó la supervivencia global (19,44 meses en segunda línea y 13,98 en tercera línea) y supervivencia libre de progresión (12,75 meses). 4 pacientes con MM en remisión tras TASPE se trataron con LNM de mantenimiento con resultados dispares. En pacientes de SMD, además de esos parámetros (27,69 meses y 2,92 meses respectivamente) se obtuvo el tiempo a la transfusión (5,24 meses) y además el tratamiento parece promover el aumento de hemoglobina.

Conclusiones: tras nuestro estudio observamos que LDM es un fármaco empleado en pacientes oncohematológicos como segunda y tercera línea en MM y SMD, con ciclos de administración variables ya que cursa con frecuentes efectos secundarios y requiere ajuste de dosis. Sin embargo, se muestra efectivo en ambas patologías, aunque no definitivo, por ello los pacientes deben ser monitorizados. En cuanto a pacientes con MM en remisión postTASPE, debido al pequeño número de pacientes, la disparidad de los resultados no permite valorar la efectividad.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La **Lenalidomida** (LDM) es un medicamento de uso hospitalario autorizado en España empleado en diversas patologías hematológicas, cuyas **indicaciones terapéuticas** actualmente son las siguientes:

- Mieloma múltiple (MM) sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante.
- Mieloma múltiple (MM) en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo, en combinación con dexametasona¹ (DXM).
- Pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SDM) de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5qt aislada, cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.

El **mieloma múltiple** es un tipo de cáncer de la médula ósea que se produce por una degeneración maligna de las células plasmáticas, las cuales se forman a partir de la maduración de los linfocitos B para la producción de anticuerpos. Se caracteriza por bajos recuentos sanguíneos, problemas óseos y relacionados con el calcio, infecciones frecuentes, patología renal, y otros síntomas relacionados. No existe un tratamiento estándar ideal, y se deben tener en cuenta factores individuales, como los del mismo paciente, la clínica de la enfermedad, tratamientos previos, y opciones terapéuticas disponibles. Sin embargo, los nuevos fármacos permiten mayor respuesta y supervivencia en estos pacientes¹. Hablamos de agentes como bortezomib, talidomida o lenalidomida.

Asimismo, se puede realizar un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE) que posteriormente requiere mantenimiento con medicamentos antineoplásicos, tales como talidomida o lenalidomida a dosis bajas. Este tipo de indicación en España se recoge dentro del uso compasivo².

¹ DXM es un glucocorticoide, englobado en los corticosteroides para uso sistémico, con elevada potencia antiinflamatoria e inmunosupresora y baja actividad mineralocorticoide.

² Las situaciones en las que se podrá pedir autorización de uso compasivo son: el uso de medicamentos en investigación; y el uso en indicaciones distintas a las autorizadas.

Los **síndromes mielodisplásicos** son un conjunto de enfermedades clonales de las células progenitoras hematopoyéticas caracterizadas por una hematopoyesis ineficaz. Las deleciones de brazo largo de cromosoma 5 (del 5q) es la más común de las anormalidades citogenéticas en estos pacientes; en la mitad de ellos será la única anormalidad citogenética que posean, teniendo así este subgrupo mejor prognosisⁱⁱ. En cuanto al tratamiento, los pacientes con disminuciones más graves en el recuento de células sanguíneas podrán ver estimulada su producción gracias a medicamentos como la eritropoyetina. En algunos pacientes esto no será suficiente, pudiendo ser necesarias transfusiones hematológicas de forma más o menos frecuente. Además, se ha de tener en cuenta que la lenalidomida, empleada en esta patología a dosis menor, afecta de forma muy frecuente a estos recuentos celulares de por sí ya afectados.

Actualmente son enfermedades con tratamientos que posponen el fallecimiento, sin que la terapéutica haya alcanzado un tratamiento de cura definitiva. La mayoría de pacientes presentan recaídas y una progresión de su enfermedad a lo largo de su vida. Solo una parte de los mismos, según la Guía de Beatriz Aguado Bueno y col., gozan de respuesta al tratamiento y supervivencia prolongados.

La forma en la que LDM afecta favorablemente al MM y al SMD es su consideración de fármaco antineoplásico e inmunomodulador; el **mecanismo de acción** se basa en sus propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras. Específicamente, incide en los siguientes aspectos:

- Inhibición de la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales
- Potencia inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los NK, y aumenta el número de células NK
- Inhibición de angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos
- Aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+
- Inhibición de la producción de citosinas proinflamatorias (TNF α , IL-6)

Además, en el SDM con delección 5q, LDM ha mostrado aumentar la apoptosis de las células de la delección 5q.

Las **reacciones adversas** al medicamento (RAM) más frecuentes para la LDM observadas en los pacientes tratados, destacando las que se producen más frecuentemente, fueron las siguientes (tabla 1):

TABLA 1: Reacciones adversas más frecuentes.

Sistema de clasificación de órganos	RAM muy frecuentes en <u>MM</u> tratado con LDM+DXM/MP ³	RAM muy frecuentes en <u>SDM</u> tratado con LDM monoterapia
Infecciones e infestaciones	Neumonía, infecciones, nasofaringitis, faringitis, bronquitis	Neumonía, infecciones
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, trombocitopenia , anemia, trastorno hemorrágico, leucopenias	Neutropenia, trombocitopenia, leucopenias
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia, hiperglucemia, hipocalcemia, disminución del apetito, pérdida de peso	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatías periféricas, mareos, temblor, disgeusia, cefalea	Mareos, cefalea
Trastornos oculares	Cataratas, visión borrosa	
Trastornos vasculares	Eventos tromboembólicos venosos predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar	
Trastornos respiratorios	Disnea, epistaxis	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento
Trastornos de la piel	Exantemas, prurito	Exantemas, sequedad de la piel,

³ MP: Melfalán y Prednisona

		prurito
Trastornos musculoesqueléticos	Espasmos musculares, dolor óseo, artralgia	Espasmos musculares, dolor musculoesquelético, artralgia, mialgia
Trastornos renales	Insuficiencia renal	
Trastornos generales	Fatiga, edema, pirexia, astenia, síndrome seudogripal	Fatiga, edema periférico, síndrome seudogripal

En cuanto a la **posología**, según la situación clínica varía la dosis inicial recomendada de LDM; la administración habitual será por vía oral una vez al día, en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días. Los pacientes pueden continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o intolerancia o toxicidad derivada de la medicación. Frecuentemente, va asociada en combinación con DXM.

Los **ajustes de dosis** se realizan en las situaciones de paciente mayor de 75 años, insuficiencia renal, trombocitopenia y neutropenia u otra toxicidad que se considere relacionada con LDM. Pueden requerir reducción de dosis o incluso suspensión del tratamiento. Y, en el caso de neutropenia⁴, el uso de factores de crecimiento como parte del tratamiento del paciente.

La **dispensación de LDM** se realiza exclusivamente en el ámbito hospitalario, habitualmente a pacientes externos; es decir, el paciente recoge su medicación en el Servicio de Farmacia y se la administra de manera domiciliaria. Asimismo, es fundamental que sea citado de forma asidua por el hematólogo para realizar los análisis necesarios para controlar la evolución del paciente.

La **evaluación de LDM** de la respuesta al tratamiento se realiza de acuerdo a unos criterios, según sea el paciente de MM o SMD. Los **criterios de respuesta** generales para MM clasifican los tipos de respuesta de acuerdo con Criterios IMWG (International Myeloma Working Group) para MMⁱⁱⁱ y para SMD los criterios de acuerdo a IWG 2006: respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, progresión de la enfermedad, recaída clínica

⁴ También llamada agranulocitosis, la neutropenia es una afección en la cual la médula ósea no produce suficiente cantidad de un cierto tipo de glóbulos blancos maduros (neutrófilos).

y en SMD evaluación de la supervivencia. Además en SMD es importante resaltar que en la progresión de la enfermedad se consideran el descenso en granulocitos, hemoglobina, y conocer la dependencia transfusional. Como variable de eficacia en los ensayos clínicos se utiliza la *supervivencia libre de progresión* –definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión según criterios de respuesta- y la *supervivencia global* –definida como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa.

Distintos autores han publicado estudios de evaluación de LDM en situación de uso real. Así, por ejemplo, Hernández Prats y col.^{iv} hizo su estudio retrospectivo observacional basándose en el análisis de los pacientes de MM, MF⁵ o SMD, obteniendo como resultado un beneficio clínico mantenido, y consideran la necesidad de realizar más estudios que profundicen en este tratamiento. Otros autores como Ordi-Ros y col^v consideran necesarios nuevos estudios de farmacovigilancia y una valoración beneficio-riesgo, puesto que se ha asociado LDM con una mayor incidencia de segundas neoplasias.

OBJETIVOS

Realizar un estudio de utilización de LDM en pacientes oncohematológicos que hayan recibido al menos una dosis de este medicamento en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo observacional en nuestro hospital de prácticas, donde hay pacientes en tratamiento con LDM para diversas patologías.

El criterio de inclusión para el estudio fue la prescripción de LDM y que recibieron al menos una dosis de LDM en nuestro hospital. La fecha de inicio no fue restringida a un periodo concreto, por tanto, el periodo de análisis fue desde la recepción de la primera dosis

⁵ Mielofibrosis.

del primer paciente con LDM hasta la fecha de recogida de datos que fue realizada en Mayo de 2015.

Se hizo uso del programa Selene® y los programas tanto de Pacientes externos como de Pacientes ambulatorios (Farmatools®); para el registro se diseñó un cuaderno de recogida que carecía de datos identificativos del paciente, garantizándose así la confidencialidad del mismo y el cumplimiento de la Ley de Protección de Datos.

Los datos que nos propusimos recoger para nuestro trabajo fueron el sexo, edad, diagnóstico, tratamientos previos, dosis, motivo y fecha iniciales de tratamiento con LDM, esquema terapéutico, si se produjo cambio de pauta o dosis, los ciclos recibidos, fecha y motivo de fin de LDM, si sufrieron reacciones adversas, y el estado actual del paciente. Además, quisimos conocer, respecto a los pacientes de SMD, su dependencia a factores de crecimiento y/o transfusiones, y conocer sus niveles de hemoglobina con el fin de evaluar la respuesta al tratamiento.

Para la evaluación se consideraron las siguientes variables **de efectividad**:

En MM se consideraron:

- Supervivencia global (SG)
- Supervivencia libre de progresión (SLP)

En SMD se consideraron:

- Supervivencia global (SG)
- Supervivencia libre de progresión (SLP)
- Tiempo a la transfusión (TT), entendido como el tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta la dependencia transfusional. También evaluaremos la evolución de hemoglobina (Hb) para ver si aumenta o disminuye en el cómputo global del tratamiento.

Respecto al análisis estadístico:

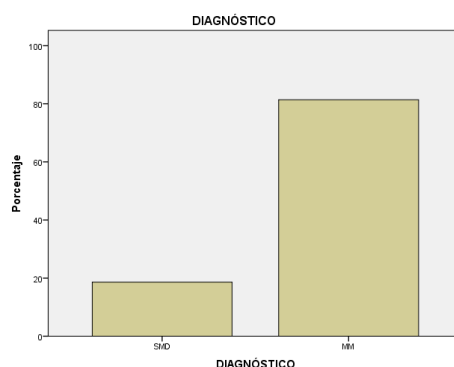
- Las variables categóricas se describen con frecuencias absolutas y relativas y las variables continuas con mediana (rango intercuartílico), para el análisis de SG y SLP el método de Kaplan Meier.
- El tratamiento de datos ha sido llevado a cabo con el programa IBM SPSS Statistics 20®.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En nuestro estudio participaron un total de 43 pacientes oncohematológicos que cumplieron nuestro criterio de inclusión de haber recibido al menos una dosis de LDM.

El período evaluado en nuestro estudio fue desde Octubre de 2007 a Mayo de 2015, en el cual se incluyeron un total de 43 pacientes, 35 de los cuales padecían de MM (81,4%), y 8 de SMD (18,6%). Del número total de pacientes incluidos en el estudio, 26 fueron mujeres (60,5%) y 17 fueron hombres (39,5%) con una media de edad de 71 [49-88] años.

GRÁFICO 1: Porcentaje diagnósticos.



En la siguiente tabla recogemos en detalle las características de los pacientes, su diagnóstico, tratamientos anteriores y el motivo de inicio de LDM, ordenado según diagnóstico.

TABLA 2: Características de los pacientes.

Nº PACIENTE	SEXO	EDAD	DIAGNÓSTICO	TRAT. PREVIOS	MOTIVO INICIO
1	H	80	MM	MPV	Progresión MM
2	M	69	MM	VAD, CIBORD, TASPE, T de mantenimiento	Progresión MM
3	M	84	MM	MPV	Progresión MM

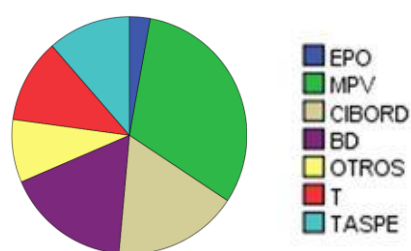
4	H	72	MM	MPV, BD, T de mantenimiento, CIBORD	Progresión MM
5	M	70	MM	MPV	Toxicidad tratamiento previo
7	H	71	MM	MPV	Recaída MM
9	M	70	MM	CIBORD	Progresión MM
10	M	63	MM	BD, CIBORD y Radioterapia	Progresión MM
12	H	70	MM	VD, T de mantenimiento, EPO	Progresión MM
14	M	64	MM	TASPE	Mantenimiento post-TASPE
15	H	82	MM	MPV	Progresión MM
16	H	75	MM	BD, CIBORD, BORTEZOMIB	Progresión MM
18	M	70	MM	BD	Progresión MM
20	H	74	MM	BORTEZOMIB, T	Progresión MM
21	H	49	MM	VD, CIBORD	Toxicidad tratamiento previo
22	M	72	MM	MPV	Progresión MM
23	M	81	MM	MBD	Progresión MM
24	H	59	MM	VAD, T, BDLD	Recaída MM
26	M	67	MM	CIBORD, T	Progresión MM
27	M	59	MM	CIBORD, TASPE	Mantenimiento post-TASPE
28	M	73	MM	MPV, V	Recaída MM
29	H	66	MM	BD	Progresión MM
30	M	78	MM	BD	Progresión MM
31	M	74	MM	VAD, MPV	Progresión MM
32	M	67	MM	CIBORD, TASPE	Mantenimiento post-TASPE
33	M	70	MM	VBMCP/ VBAD, TASPE	Mantenimiento post-TASPE
34	H	84	MM	MPV	Toxicidad tratamiento previo
35	H	77	MM	MPV, CIBORD	progresión MM
36	H	62	MM	CIBORD	2º Recaída post-TASPE
37	M	65	MM	CIBORD, VDL-PACE	Recaída post-TASPE
39	M	81	MM	MP, MPV	Progresión MM
40	M	85	MM	MPV	Progresión MM
41	H	63	MM	BD, CIBORD	Progresión MM
42	M	52	MM	T+DXM	Progresión MM
43	H	71	MM	BD, MPV	Progresión MM

8	M	70	SMD	EPO	No respuesta a tratamiento anterior
6	M	82	SMD (5q)	EPO	No especificado
11	M	68	SMD (5q)	5-AZA, EPO	Pérdida de respuesta a tratamiento anterior
13	H	69	SMD (5q)	EPO	No especificado
17	M	67	SMD (5q)	EPO	No respuesta a tratamiento anterior
19	M	78	SMD (5q)	EPO	No respuesta a tratamiento anterior
25	M	60	SMD (5q)	EPO	No respuesta a tratamiento anterior
38	H	73	SMD (5q)	EPO	No respuesta a tratamiento anterior

M (melfalán); P (prednisona); V/B/BOR (velcade: bortezomib); V (vincristina); D/DXM (dexametasona); CI (ciclofosfamida); TASPE (trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica); T (talidomida); EPO (eritropoyetina); 5-aza (5-azacitidina); DL (doxorrubicina liposomal).

Los tratamientos previos más prevalentes, en el caso del SMD, el 100% de los pacientes experimentó un tratamiento previo a base de EPO; en el caso de MM hubo más variabilidad en los tratamientos previos como se muestra en el siguiente gráfico, donde el más prevalente fue MPV con un total de 11 pacientes (31,4%).

GRÁFICO 2: Frecuencia de tratamientos previos.



Diferenciamos la línea de tratamiento con LDM. Como se indica en la ficha técnica, no es un fármaco de primera línea para estas patologías, así pues en nuestro estudio en la totalidad de los pacientes con SMD se trataba de un tratamiento de segunda línea; en cuanto a MM se encontraban en tratamiento de segunda línea con LDM un total de 14 pacientes (40%) y en tratamiento de tercera línea o posterior un total de 21 pacientes (60%).

En los siguientes gráficos observamos los motivos de inicio según diagnóstico; en el caso de MM, el motivo prevalente fue la progresión de enfermedad, mientras que en SMD fue la falta de respuesta al tratamiento previo.

GRÁFICO 3: Motivos de inicio en MM.

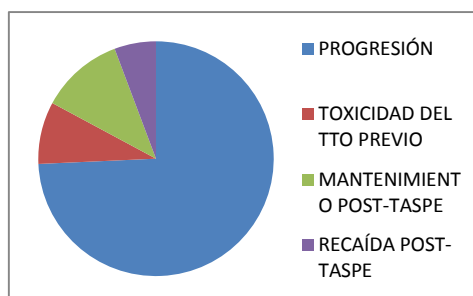
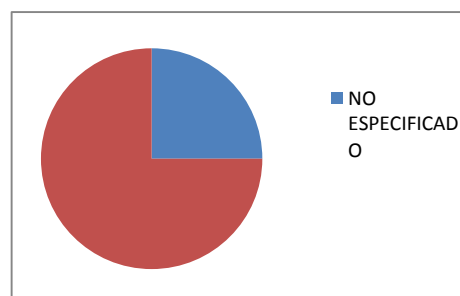


GRÁFICO 4: Motivos de inicio en SMD.



En la siguiente tabla se incluyen los datos de los pacientes con la dosis inicial recibida de LDM, si requirieron ajuste de dosis o de pauta, número de ciclos administrados, el tiempo en meses que fueron necesarios, y el motivo por el cual se finalizó el tratamiento con LDM, ordenado según diagnóstico.

TABLA 3: Ampliación características de los pacientes.

Nº PACIENTE	DIAGN.	D. INICIAL (mg)	CAMBIO	CICLOS	LDM (MESES)	MOTIVO FIN
1	MM	25	✓	6	7,56	Situación del paciente
2	MM	15	✓	8	7,1	Fallecimiento
3	MM	15	✓	8	6,67	Fallecimiento
4	MM	25		17	19,78	Progresión MM
5	MM	25	✓	13	10,94	Situación del paciente
7	MM	25	✓	10	9,72	Progresión MM
9	MM	25		25	24,02	No procede
10	MM	25		10	8,51	Fallecimiento
12	MM	25	✓	13	10,97	No respuesta
14	MM	25		20	1347,61	Progresión MM
15	MM	25	✓	32	23,66	Situación del paciente
16	MM	25	✓	11	10,48	No respuesta
18	MM	25		14	12,39	No procede
20	MM	25	✓	8	10,38	Progresión MM
21	MM	25		17	42,32	Fin de LDM de mantenimiento
22	MM	25		3	2,86	No respuesta

23	MM	15		10	12,58	Toxicidad LDM
24	MM	10	✓	10	12,55	Situación del paciente
26	MM	25		3	3,12	Situación del paciente
27	MM	10		14	15,38	No procede
28	MM	25		11	9,13	No procede
29	MM	25		4	4,27	Situación del paciente
30	MM	25		5	5,03	Progresión MM
31	MM	15		1	0,13	Fallecimiento
32	MM	10		2	0,76	Toxicidad LDM
33	MM	5		4	4,5	Toxicidad LDM
34	MM	5		1	0,82	Situación del paciente
35	MM	25		2	1,38	No procede
36	MM	25	✓	2	3,91	Toxicidad LDM
39	MM	25		1	0,69	Situación del paciente
40	MM	10		2	1,64	Situación del paciente
41	MM	25		1	0,3	Situación del paciente
42	MM	25	✓	2	2,27	No respuesta
43	MM	10	✓	2	2,23	Toxicidad LDM
37	MM	25		2	1,35	Situación del paciente
8	SMD	10	✓	54	49,77	No procede
6	SMD (5q)	10	✓	25	35,09	Fallecimiento
11	SMD (5q)	10		3	2,92	Progresión MM
13	SMD (5q)	15	✓	45	41,92	No procede
17	SMD (5q)	10		12	10,32	No procede
19	SMD (5q)	10	✓	4	4,6	Toxicidad LDM
25	SMD (5q)	10	✓	33	36,07	No respuesta
38	SMD (5q)	10	✓	2	3,45	No respuesta

Al analizar el motivo del fin de tratamiento de los pacientes de nuestro estudio, nos encontramos con la siguiente distribución, que se muestra en la tabla 4.

TABLA 4: Motivo de fin de tratamiento.

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	PROGRESIÓN	12	34.28
	SITUACIÓN CLÍNICA	11	31.43
	TOXICIDAD	6	17.14
	FALLECIMIENTO	5	14.29
	FIN MANTENIMIENTO	1	2.86
	Total	35	100,0

En esta tabla se recogen únicamente los pacientes con tratamiento de LDM ya suspendido (35 pacientes). No se incluyeron aquellos que continúan en tratamiento (8 pacientes) en la fecha de recogida de datos del estudio. Por *situación del paciente* entendemos que el mismo es afectado por un conjunto de factores que le obligan a suspender la medicación; véase, ingreso por causa ajena al fármaco, petición de retirada del tratamiento, y una situación clínica compleja por gravedad de otras patologías que hacen necesaria la retirada del medicamento de forma indefinida.

De forma separada por diagnóstico, en estos gráficos vemos claramente que, en el caso de MM, el principal motivo de fin de tratamiento fue la situación clínica, mientras que en el caso de SMD, se trató de una falta de respuesta a LDM. Tampoco se incluyen aquellos pacientes que siguen en tratamiento en fecha de finalización del estudio.

GRÁFICO 5: Motivo fin MM

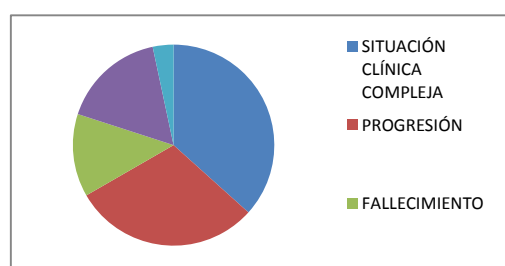
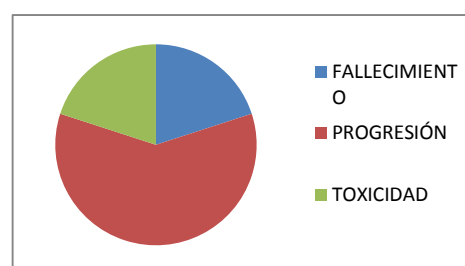


GRÁFICO 6: Motivo fin SMD



PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRATADOS CON LENALIDOMIDA.

De los 31 pacientes de MM tratados con LDM en el Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, un total de 24 (75%) comenzaron con una dosis inicial de 25 mg en ciclos de 28

días con tratamiento del día 1 al día 21 más la semana de descanso. En cuanto al resto, 4 pacientes (12,90%) empezaron con 15 mg, 3 pacientes (9,30%) con 10 mg y 1 paciente (3,2%) con 5 mg. De todos ellos 13 pacientes sobre los 32 del total (40,62%) sufrió un cambio de dosis durante el tratamiento.

De los 4 pacientes de MM tratados con LDM de mantenimiento post-TASPE en el Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, 2 pacientes (67%) empezaron con 10 mg, y el paciente restante (33%) comenzó con 5 mg. Ninguno de los pacientes cambió de dosis inicial.

Como podemos observar, las cantidades de pacientes que comienzan con las distintas dosis en los estudios son proporcionales, de forma que la dosis de 25 mg es la mayoritaria y la dosis de 5 mg de LDM es la menos empleada de todas como dosis inicial.

En el total de los pacientes con MM en tratamiento (31), 28 tenían un esquema monoterapéutico con una combinación de LDM/DXM (LDM días 1-21 y DXM días 1, 8, 15 y 22 del ciclo) y 3 pacientes tenían un esquema quimioterapéutico diferente.

Los criterios de efectividad evaluados en estos pacientes fueron supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

La **supervivencia global (SG)** de MM que obtuvimos fue de 9,08 de mediana con un intervalo de confianza al 95% (IC95%) de [9.19-18.72]. Mientras que en los pacientes de MM en mantenimiento obtuvimos una mediana de 18,20 con un IC95% de [8,60-26,41].

El porcentaje de pacientes que sufrió progresión dentro del periodo evaluado fue del 14,28%. Dentro de ese porcentaje, pudimos calcular la **supervivencia libre de progresión (SLP)** de MM en la que obtuvimos un valor de mediana de 8.64 con un IC95% [8,68-16,68] La curva de supervivencia global obtenida para el MM fue la siguiente:

GRÁFICO 7: Curva de supervivencia global MM.

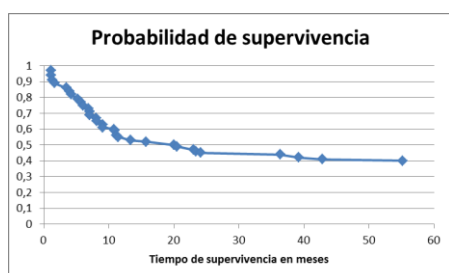
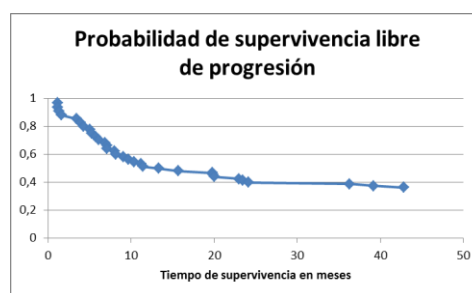


GRÁFICO 8: Curva de supervivencia libre de progresión MM.



Respecto a los cuatro pacientes con LDM de mantenimiento, en la fecha fin del estudio todos habían finalizado el tratamiento. La mediana de duración de tratamiento fue de 7.7 meses (Rango interc 2.4-13.25), el tratamiento más corto tuvo una duración de 20 días y el más prolongado de 15.1 meses. Sólo uno progresó a los 2 meses de suspender el tratamiento por efectos adversos y los 3 restantes continúan en remisión (16.7, 19.8 y 22 meses de tiempo sin progresión hasta la fecha fin del estudio).

PACIENTES CON SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS TRATADOS CON LENALIDOMIDA.

De los 8 pacientes con SMD tratados en el HUFA, el 100% de ellos comienza el tratamiento con una dosis inicial de 10 mg, la cual es la dosis inicial recomendada por vía oral para esta patología, según se recoge en ficha técnica.

Del mismo modo todos tenían un tratamiento de LDM en monoterapia.

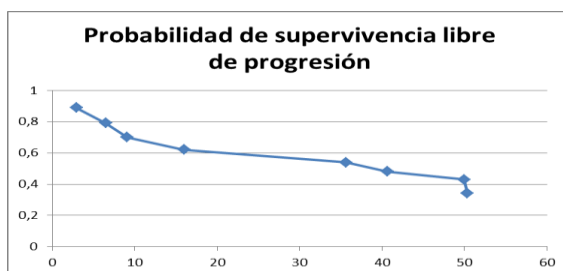
El tiempo promedio de tratamiento con LDM en nuestro estudio fue de 23 meses para el SMD.

Los criterios de efectividad evaluados en estos pacientes fueron la supervivencia global, supervivencia libre de progresión, y tiempo a la transfusión.

La **supervivencia global** que obtuvimos fue una mediana de 25,80 con un IC95% de [12,29-43,09].

El porcentaje de pacientes que sufrió progresión dentro del periodo evaluado fue del 12.5% Dentro de ese porcentaje, pudimos calcular la **supervivencia libre de progresión**, en la que obtuvimos un valor de 25,80 con IC95% de [9,74-43,01].

GRÁFICO 11: Curva de supervivencia global para SMD



Por otro lado, dada la dependencia de estos pacientes a las transfusiones medimos el **tiempo a la transfusión** desde el inicio del tratamiento, así obtenemos un valor medio de 5,24 meses de independencia transfusional. La variabilidad es bastante alta, puesto que, como ejemplos contrapuestos, en nuestro estudio observamos que un paciente tuvo una independencia de 0 mientras que otro tuvo un tiempo a la transfusión de más de 32 meses.

Como se expone en la Guía Andaluza del SMD^{vi}, el **cómputo global del aumento o descenso del valor de hemoglobina** es una variable de eficacia. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla:

TABLA 5: Cómputo global de Hemoglobina en pacientes con SMD.

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	DESCENSO GLOBAL DE HB DURANTE EL TTO CON LENALIDOMIDA	3	37,5
	AUMENTO GLOBAL DE HB DURANTE EL TTO CON LENALIDOMIDA	5	62,5
	Total	8	100,0

Es decir, el tratamiento con LDM supuso, en más de la mitad de pacientes, un aumento global de hemoglobina con un valor medio de 0,86 g/ dL durante el tratamiento con dicho fármaco.

DISCUSIÓN

En este estudio, a diferencia del realizado por C. Hernandez Prats y col. se valoraron todos los pacientes en tratamiento con LDM en monoterapia o en combinación, es decir, se incluyeron en el estudio aquellos que, por ejemplo, no llegaron a completar un ciclo (paciente 31, en el cual se suspende y se cita una posible alergia al tratamiento) y aquellos con gran número de ciclos (paciente 15 con un total 32 ciclos, suspendiéndose al ingreso por una fractura de cadera) a diferencia del estudio citado, que valora a los pacientes posteriormente a recibir el cuarto ciclo como mínimo.

En comparación con el estudio de eficacia y seguridad de LDM de João^{vii} y col. en el que, del total de 90 pacientes de su estudio, 73 pacientes (81%) recibieron dosis de 25 mg, 5 pacientes

(6%) recibieron 15 mg, 10 pacientes (11%) 10 mg, y sólo 2 (2%) recibieron dosis de 5 mg de LDM.

En nuestro estudio hay terapia con LDM/DXM y terapia combinada con otros citotóxicos, mientras que en el estudio de João y col. el 100% de los pacientes comienzan con la terapia LDM/DXM.

El tiempo promedio de tratamiento con LDM en nuestro estudio fue de 8,86 meses para el Mieloma Múltiple, cifra aproximada a la obtenida por João y col. que obtuvieron un total de 9 meses de media. Se ha de considerar que por situaciones clínicas complejas se produjeron suspensiones temporales del tratamiento por ingresos hospitalarios, reducciones de pauta y dosis alargando ligeramente los ciclos.

En cuanto al MM, la *supervivencia global* que obtuvimos en comparación con los resultados João y col. fue menor, ya que en el estudio de este autor se obtiene una mediana de 29,6 (IC95% [20,3-42,8]) frente a 9,07 de mediana (IC95% [8,62-16,81]). El pequeño tamaño muestral de nuestra serie de pacientes podría explicar estas diferencias.

En nuestra serie de pacientes hemos encontrado 4 casos de tratamiento con LNM en mantenimiento postTASPE con resultados dispares. Se trata de un uso fuera de indicación autorizada en ficha técnica, y apoyado por los resultados de un estudio prospectivo, aleatorizado, que incluyó 460 pacientes menores de 71 años con enfermedad estable o con respuesta marginal, parcial o completa tras 100 días post-trasplante^{viii}. En nuestra serie en los pacientes con MM en remisión en mantenimiento con LNM no aplicamos el modelo de Kaplan-Meier por el pequeño tamaño de muestra. El tiempo a la progresión obtenido en este estudio de MacCarthy fue de 46 meses (estudio prospectivo aleatorizado donde recibieron LNM 231 pacientes), en nuestro caso el paciente con más tiempo sin progresión desde el inicio del mantenimiento ha alcanzado los 22 meses. Este paciente sólo fue tratado durante 4.1 meses, suspendiéndose el tratamiento por toxicidad.

El porcentaje de pacientes que sufrió progresión dentro del periodo evaluado fue del 14,28%. Con 9,08 de mediana de la *supervivencia libre de progresión* con un intervalo de confianza al 95% (IC95%) de [9.19-18.72]. El valor es semejante en comparación con João y col., que obtiene una SLP de 9 meses (IC95% [6,5-13,6]).

En cuanto a Síndromes Mielodisplásicos, la *supervivencia global* que obtuvimos fue de una mediana de 25,80 con un IC95% de [12,29-43,09], menor que la obtenida por E. Cerqui y col. con 48 [3-164] meses de SG, en su estudio realizado con 18 pacientes frente a los 8 del nuestro. A la hora de comparar estos resultados debemos tener en cuenta que nuestra serie se compone de 8 pacientes.

El porcentaje de pacientes que sufrió progresión dentro del periodo evaluado fue del 12.5% La *supervivencia libre de progresión*, resultó una mediana de 8.64 con un IC95% [8,68-16,68] Este dato no lo hemos podido comparar con el estudio de Cerqui y col, pues no determinaron la SLP, sino la supervivencia libre de leucemia.

Por otro lado, el tiempo a la transfusión desde el inicio del tratamiento, así obtenemos un valor medio de 5,24 meses de independencia transfusional, mayor que en el estudio de Zeidan y col^{ix}, que fue tras 3 ciclos de LDM. La variabilidad es bastante alta, puesto que, como ejemplos contrapuestos, en nuestro estudio observamos que un paciente tuvo una independencia de 0 mientras que otro tuvo un tiempo a la transfusión de más de 32 meses.

CONCLUSIONES

La lenalidomida es un fármaco prescrito en el HUFA mayoritariamente para las patologías de mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos en menor medida, generalmente combinado con dexametasona, salvo en los casos de SMD y MM en remisión postTASPE con terapia de mantenimiento.

Lenalidomida es un fármaco de utilización en neoplasias como segunda y tercera opción de tratamiento -en proporciones iguales en nuestro hospital. Por ello los motivos de inicio fueron mayoritariamente progresión de la enfermedad en el MM y falta de respuesta a tratamiento previo en caso de SMD. Las dosis empleadas fueron desde 5 mg por motivos clínicos -edad, insuficiencia renal- o bien por mantenimiento, hasta los 25 mg de máximo, siendo estos la mayoría de casos. El tiempo de tratamiento fue muy variable, desde no completar un ciclo hasta llegar a los 54.

Respecto a los motivos de fin de tratamiento, es un tratamiento que cursa con frecuentes efectos secundarios -en los que destacamos la neutropenia y problemas óseos tal y como figura en ficha técnica, pero no se han detallado en los resultados por no ser objeto de

este estudio- que sin embargo, aumenta favorablemente para el paciente de MM y SMD la supervivencia global del mismo, la supervivencia libre de progresión y además, en los casos de SMD, el tiempo hasta transfusión. También la variación de la hemoglobina sufrió un aumento en su cómputo global durante el tratamiento con LDM. En cuanto a los pacientes MM en remisión postTASPE con terapia de mantenimiento, el pequeño número de pacientes ha dado como resultado disparidad de resultados, no permitiendo valorar la efectividad.

Por tanto, sin olvidar el pequeño tamaño muestral y el carácter retrospectivo, podemos concluir en nuestro estudio que LDM es un tratamiento efectivo en MM y SMD, aunque no definitivo y, ya que conduce a numerosos efectos secundarios, estos deben ser monitorizados para lograr una mayor supervivencia del paciente. Aun así, lleva a un beneficio clínico que, si el fármaco es bien tolerado, es útil en el tratamiento de mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos. Por todo ello, deben continuar los estudios de efectividad y seguridad en el paciente oncohematológico.

BIBLIOGRAFÍA

Ficha técnica Revimild® (Lenalidomida) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en URL <http://www.aemps.gob.es>, fecha de consulta 05-05-2015

Información de Salud de la Biblioteca Nacional de los EEUU (NIH). Disponible en URL <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/>, fecha de consulta 20-05-2015

Evaluación de la respuesta. Laboratorios Janssen. Disponible en URL <http://www.janssen.es/salud/oncologia/mieloma-multiple/evaluacion-respuesta>, fecha de consulta 19-05-2015

American Cancer Society. Disponible en URL <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002313-pdf.pdf>, fecha de consulta 15-05-2015

ⁱ Aguado B, Martínez-Chamorro C, Vicuña I y Alegre A Cuadernos de hematología 2011: Tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario. (Disponible en: http://www.leucemiaylinfoma.com/modulos/CH/2011/Capitulo_3-I_2011.pdf, fecha de consulta: 15-05-2015)

ⁱⁱ Cerqui E, Pelizzari A, Schieppati F et al. Lenalidomide in patients with red blood cell transfusion-dependent myelodysplastic syndrome and del(5q): a single-centre "real-world" experience. Leuk Lymphoma. 2015 May 12:1-6

-
- ⁱⁱⁱ Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al; International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006 Sep;20(9):1467-73.
- ^{iv} Hernández Prats C, Romero Iborra F, Arroyo Domingo E, et al Evaluación de lenalidomida en el tratamiento del mieloma múltiple, la mielofibrosis y el síndrome mielodisplásico. *Farm Hosp*. 2010 Sep-Oct;34(5):218-23.
- ^v Ordi-Ros J, Cosiglio FJ. Indicaciones terapéuticas actuales de la talidomida y la lenalidomida. *Med Clin (Barc)*. 2014 Apr 22;142(8):360-4.
- ^{vi} Grupo Andaluz de Síndromes Mielodisplásicos. Guía Andaluza de síndromes mielodisplásicos. Guía de práctica clínica. 2012. (Disponible en: <http://www.aahh.org/data/archivos/Guia%20Andaluza%20SMD.pdf>, fecha de consulta 01-05-2015)
- ^{vii} João C, Coelho I, Costa C, et al Efficacy and safety of lenalidomide in relapse/refractory multiple myeloma--real life experience of a tertiary cancer center. *Ann Hematol*. 2015 Jan;94(1):97-105.
- ^{viii} McCarthy PL, Kouros Owzar MD, Craig C et al. Lenalidomide after Stem-cell transplantation for Multiple Myeloma. *NEJM* 2012 May; 366(19):1770-81.
- ^{ix} Zeidan AM, Gore SD, McNally DL, et al Lenalidomide performance in the real world: patterns of use and effectiveness in a Medicare population with myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2013 Nov 1;119(21):3870-8.